



09/380835
514 R PCT/PTO 09 SEP 1999

The Legal Translating Service

A Division of Linguistic Systems, Inc.

P.O. Box 31 • 130 Bishop Richard Allen Drive • Cambridge, Massachusetts 02139 • Telephone 617-864-3900

Certification of Translation

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
COUNTY OF MIDDLESEX

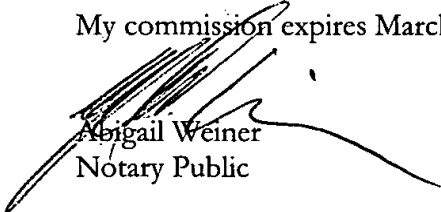
This day of September 9, 1999

K. Bennett Howe

of the Legal Translating Service, a division of Linguistic Systems, Inc., 130 Bishop Richard Allen Drive, Cambridge, Massachusetts 02139, to me known, being duly sworn, declared the attached translation to have been made faithfully of his own knowledge by himself and that the attached translation is a true and correct English version of the original document, to the best of his knowledge and belief.

His qualifications as translator include familiarity with English as a native language and with German as an acquired language, and with said languages as languages of instruction and use for more than 10 years, and that he received a Bachelor of Arts from Bowdoin College and that he is employed as a freelance translator with Linguistic Systems, Inc.

My commission expires March 29, 2002



Abigail Weiner
Notary Public

PCT INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE AGREEMENT CONCERNING
INTERNATIONAL COOPERATION IN THE AREA OF PATENTS (PCT)

(51) International patent classification ⁶:

C07D 401/04

A1

(11) International publication numbers: WO 98/40376

(43) International publication date: 17 September 1998 (17/09/98)

(21) International application number: PCT/CR96/00091
BG,

(22) International application date: 6 March 06 March 90

(30) Priority data:

KE, KG,

571/97

11 March 1997 (11 August 97) CH

MG,

(81) Contracting states: AL, AM, AT, AU, BA, BB,

BR, BY, CA, DN, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
GB, GE, GR, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP,

KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, TU, SO,
SE, SG, SO, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TI, FR, GB, IE, IT, LU, MG, NL,
PT, SE). OAPI Patent (BF, BI, CF, CI, CM, GA,
GN, ML, MR, NG, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all contracting states except for US): CILAG

AG [CH/CH]; 201 Hochstrasse, CH- 8205 Schaffhausen (CH)

(72) Inventor, and

(75) Inventor/applicant (only for US): REY, Max [CH/CH]; Published

4 Manassestrasse, CH-8008 Zurich (CH), GLADOW, Stefan With international search report.

[DE/CH]; 1 Kornstrasse, CH-9470 Buchs (CH).

(74) Attorney: BRAUN, André; Braun & Panner, 22

Reusserstrasse, CH-4054 Basel (CH).

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 1, 4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUNDS

(57) Abstract:

A process for producing 1,4-disubstituted piperidine compounds of formula (1), in which Y = -(CH₂)_n in which n = 0, 1, 2, or 3; oxygen, sulfur, vinyl; -CH₂-O, -O-CH₂, -CH₂-S, or -S-CH₂, ; and R and Z mean substituents known per se. Compounds in which Z means -CH₂-CH₂, are produced for example by causing the correspondingly substituted 5,6-dihydro-11H-benzene[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-one compound with the corresponding 1-substituted 4-piperidine in a single process step by means of reductive dimerization in the presence of a finely dispersed metal compound of the IVth and/or Vth and/or VIth subgroup of the periodic table of elements or a low-valent oxidation stage of such a corresponding metal compound, the finely dispersed metal or the low-valent oxidation stage being produced *in situ* by means of a reducing agent and in the presence of an inert solvent. Preferably 4-(5-6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine compounds are produced.



The Legal Translating Service

A Division of Linguistic Systems, Inc.

P.O. Box 31 • 130 Bishop Richard Allen Drive • Cambridge, Massachusetts 02139 • Telephone 617-864-3900

Certification of Translation

EL593723890US

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
COUNTY OF MIDDLESEX

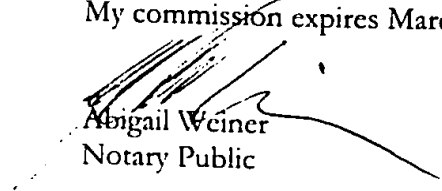
This day of September 9, 1999

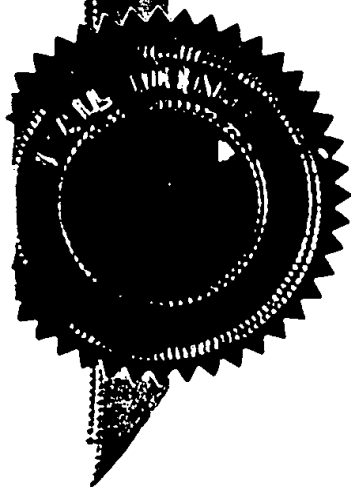
K. Bennett Howe

of the Legal Translating Service, a division of Linguistic Systems, Inc., 130 Bishop Richard Allen Drive, Cambridge, Massachusetts 02139, to me known, being duly sworn, declared the attached translation to have been made faithfully of his own knowledge by himself and that the attached translation is a true and correct English version of the original document, to the best of his knowledge and belief.

His qualifications as translator include familiarity with English as a native language and with German as an acquired language, and with said languages as languages of instruction and use for more than 10 years, and that he received a Bachelor of Arts from Bowdoin College and that he is employed as a freelance translator with Linguistic Systems, Inc.

My commission expires March 29, 2002


Abigail Weiner
Notary Public



PCT INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE AGREEMENT CONCERNING
INTERNATIONAL COOPERATION IN THE AREA OF PATENTS (PCT)

(51) International patent classification ⁶: (11) International publication numbers: WO 98/40376
C07D 401/04 A1 (43) International publication date: 17 September 1998 (17/09/98)

(21) International application number: PCT/CR96/00091 (81) Contracting states: AL, AM, AT, AU, BA, BB, BG,
(22) International application date: 6 March 06 March 90 BR, BY, CA, DN, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
(30) Priority data: KE, KG, GB, GE, GR, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP,
571/97 11 March 1997 (11 August 97) CH KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, TU, SO,
SE, SG, SO, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TL, FR, GB, IE, IT, LU, MG, NL, PT, SE). OAPI Patent (BF, BI, CF, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NG, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all contracting states except for US): CILAG
AG [CH/CH]; 201 Hochstrasse, CH- 8205 Schaffhausen (CH)

(72) Inventor, and

(75) Inventor/applicant (only for US): REY, Max [CH/CH]; Published
4 Manassestrasse, CH-8008 Zurich (CH), GLADOW, Stefan With international search report.
[DE/CH]; 1 Kornstrasse, CH-9470 Eichs (CH).

(74) Attorney: BRAUN, André; Braun & Panner, 22
Reusserstrasse, CH-4054 Basel (CH).

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 1, 4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUNDS

(57) Abstract:

A process for producing 1,4-disubstituted piperidine compounds of formula (1), in which Y = -(CH₂)_n in which n = 0, 1, 2, or 3; oxygen, sulfur, vinyl; -CH₂-O, -O-CH₂, -CH₂-S, or -S-CH₂; and R and Z mean substituents known per se. Compounds in which Z means -CH₂-CH₂, are produced for example by causing the correspondingly substituted 5,6-dihydro-11H-benzene[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-one compound with the corresponding 1-substituted 4-piperidine in a single process step by means of reductive dimerization in the presence of a finely dispersed metal compound of the IVth and/or Vth and/or VIth subgroup of the periodic table of elements or a low-valent oxidation stage of such a corresponding metal compound, the finely dispersed metal or the low-valent oxidation stage being produced *in situ* by means of a reducing agent and in the presence of an inert solvent. Preferably 4-(5-6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine compounds are produced.

Process for preparing 1, 4-disubstituted piperidine compounds

The present invention concerns a new process for producing 1,4-disubstituted piperidine compounds, in particular 4-(5,6-dihydro-11*H*-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine compounds. The compound 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester (loratidine) has acquired particular significance as an H₁ antihistamine. Different processes for producing these compounds are described in the literature. However, the known processes have diverse disadvantages.

US 4,731,447 describes a multiple-stage process, which, among other things, includes a Grignard reaction, in which it is necessary to work with an intermediary protective group on the piperidine nitrogen. The total yield is reduced because of the number of process steps which are, in part, difficult to perform. The use of *n*-butyl lithium described there requires extreme caution, as well as cyclization in super-acid conditions at very low temperatures. The process requires expensive reagents and also creates environmental problems. The other known processes also have similar disadvantages.

The process in accordance with the present invention on the whole has only a few process steps and requires no intermediate protective group on the piperidine nitrogen, a comparatively high yield being achieved. The process in accordance with the invention has no critical process steps for production. Also no reagents or solvents to be characterized as toxic, but at most slightly toxic or irritating, are used, so that all reactions could be carried out at ordinary reaction temperatures and in ordinary facilities. All products obtained in the process occur in crystalline form. No environmentally hazardous substances are used, created, or formed as intermediate products. The metals used, titanium and zinc, precipitate out of the reaction as non-toxic and easily reusable or disposable titanium oxides and zinc(II)tetramine complexes.

The present invention is defined in the Patent Claims. In particular, the present invention concerns a process for creating 1,4-disubstituted piperidine compounds of formula (1)

(I)

in which

R independently of one another mean hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine,

- or bromine, with a (C₁ - C₅) - alkyl-ether group and/or with phenyl; straight-chain or branched (C₂ - C₅) - alkenyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, or bromine, with a (C₁ - C₅) - alkyl ether group and/or phenyl; phenyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine; a hetero-aromatic, which is bonded directly or via straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkylene to the pyridine and/or the phenyl ring, and contains a nitrogen atom and/or a sulfur atom and/or 1, 2, or 3 nitrogen atoms and contains a nitrogen atom and/or a sulfur atom and/or 1, 2, or 3 nitrogen atoms and a 5- or 6-member ring system which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine, or two R substituents bonded to the same ring form an aromatic or hetero-aromatic ring, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine;
- Y means -(CH₂)_n -, in which n = 0, 1, 2, or 3; oxygen, sulfur; vinyl; CH₂-O; -O-CH₂; -CH₂-, or -S-CH₂;
- Z independently of one another mean hydrogen, -C(O)R¹; -C(O)OR¹; -O)S(O)R²; or one of the meanings of R¹;
- R¹ independently of one another mean straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, or bromine, with a (C₁ - C₅) - alkyl ether group, and/or with phenyl; straight-chain or branched (C₂ - C₅) - alkenyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, or bromine, with a (C₁ - C₅) - alkyl ether group, and/or phenyl; ; phenyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine; a hetero-aromatic, which is bonded directly or via straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkylene to the pyridine and/or the phenyl ring, and contains a nitrogen atom and/or a sulfur atom and/or 1, 2, or 3 nitrogen atoms and contains a nitrogen atom and/or a sulfur atom and/or 1, 2, or 3 nitrogen atoms and a 5- or 6-member ring system which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine, or straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkyl, which is substituted by such a hetero-aromatic.
- R² means one of the meanings of R¹, or a bridged saturated isocyclic system, which preferably is derived from camphor sulfonic acid;
- which is characterized by the fact that a compound of formula (II)

(II)

in which the substituents R and Y have the meanings cited above, which a compound of formula (III)

(III)

in which Z has the meaning specified above, is brought to react in a single process step by means of reductive dimerization (i) in the presence of a finely dispersed metal compound of the IVth and/or Vth and/or VIth subgroup of the periodic table of elements or a low-valent oxidation stage of such a corresponding metal compound, (ii) the finely dispersed metal or the low-valent oxidation stage being produced *in situ* by means of a reducing agent and (iii) in the presence of an inert solvent, the reducing agent being chosen from the group of alkali metals, the metals of the IInd main group or IInd sub-group of the periodic table, alloys of these metals, alloys of these metals with zinc, zinc-copper alloys, inclusion compounds of such metals with carbon, preferably potassium-graphite inclusion compounds, metal hydrides, salts of naphthalidone ions or of higher polycyclic aromatics and the solvent being chosen from the group of inert ethers, preferably 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, diethylene glycol dimethyl ether, tert.-butyl-methyl ether, or the group of nitrogen-containing unsaturate hetero-aromatics, preferably pyridine or tertiary amines, preferably triethyl amine.

The smooth conversion of amide, sulfonamide, and urethane substituted piperidine derivatives even in the case of long reaction times is surprising for the reaction in accordance with the invention, in particular since it is known that these functional groups are decomposed slowly under the chosen reaction conditions (cf. John E. McMurry, Carbonyl-Coupling, Reactions Using Low-Valent Titanium, Chem. rev. 89, p. 1513-1524 (1989), in particular pages 1515 ff). However, for the reactions described in this patent no decomposition can be observed even in the case of very long reaction times (>96 hours). In general, only a few successful coupling reactions of carbonyl compounds, which are substituted with the functional groups designated above, with low-valent titanium compounds, are known in the literature. Equally surprising are the high yields in the case of using titanium tetrachloride (TiCl₄). In the literature preference is given to the very unstable, oxidation-sensitive titanium trichloride (TiCl₃), which is little suited for industrial production. Yields which are comparably as good as those described in this patent are found in the literature in particular with the use of titanium trichloride.

Titanium, zirconium, vanadium, molybdenum, tungsten, and uranium are particularly well suited as metals, respectively metal compounds of the IVth, Vth, and VIth sub-groups of the periodic table, preferably halogen compounds thereof, preferably the chloride being used. The use of titanium tetrachloride is preferred, a low-valent stage of this compound, respectively of these named compounds, being created *in situ* by means of a reducing agent.

Preferably zinc or alkali metals, preferably zinc, lithium, sodium, or potassium; metals of main

group II or sub-group II of the periodic table, in particular magnesium or calcium; alloys containing zinc, lithium, sodium, potassium, magnesium, and/or calcium; zinc-copper alloys; inclusion compounds of zinc, lithium, sodium, potassium, magnesium, and/or calcium with carbon, in particular alkali metal hydrides or lithium aluminum hydride; salts of naphthalide anions, preferably lithium naphthalide or sodium naphthalide, are used as reducing agents.

Preferably inert ethers, preferably 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, diethylene glycol dimethyl ether (diglyme), tert.-butyl methyl ether, as well as nitrogen-containing unsaturated hetero-aromatics, preferably pyridine or tertiary amides, preferably triethyl amine, are used as solvents.

The ratio of the compound of formula III) (in mol- equivalents) to the coupling metal compound (in equivalents, oxidation state +III or +IV) preferably amounts to 3 : 1 to 1 : 100, preferably 1 : 3, in performing the reaction.

The ratio of the reducing agent (in reduction equivalents) to the coupling metal compound (in equivalents, oxidation stage +III or +IV) preferably amounts to 1: 2 to 100 : 1, preferably 2 : 1, in performing the reaction.

The reaction temperature amounts to 0° C to 200°C, preferably 10°C to 100 °C, and in particular around 20°C to 70°C.

In the cited formulas of compounds (I) to (II), R means, preferably and independently of one another, hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, methyl, or trifluoromethyl, particularly preferably R means, independently of one another, hydrogen, fluorine, or chlorine. The compound of formula (I) preferably has two substituents, which are different from hydrogen, one substituent R being on the pyridine ring and one substituent R being on the benzene ring, and the latter substituent preferably being fixed in 8-position. Preferably the compound of formula (I) has only one substituent R, which is found preferably in 8-position, and preferably means fluorine or chlorine.

The preferred meaning of Y is -CH₂-CH₂;

Preferably R¹ means (C₁ - C₅) - alkyl and, in particular, ethyl.

Preferably R² means (C₁ - C₅) - alkyl, benzyl, vinyl, or dimethyl amino (-N(CH₃)₂), in particular methyl.

Preferably Z means -C(O)R¹; -C(O)OR¹, preferably -C(O)OR¹. For the most part preferably Z means a radical of the formula -C(O))-C₂H₅.

(C₁ - C₅) - alkyl means methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert.-butyl, n-pentyl, or branched pentyl, preferably methyl, ethyl, or propyl, preferably methyl or ethyl. (C₂ - C₅) - alkenyl preferably means (C₂ - C₃) - alkenyl and preferably (C₃) - alkenyl.

8-chlorine-substituted compounds and, in particular, the compound 4-(8-chloro-5,6-dihydro-

11*H*-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-*b*]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester, are preferred compounds of formula (1)..

The production of the compound can take place in four stages in formula (I), in which Y is -CH₂-CH₂-. In a first stage a cyanide-substituted compound of formula (IV)

(IV)

in which the substituents R have the meaning specified above, is brought to react with a benzaldehyde compound of formula (V)

(V)

in which R has the meaning cited above, by means of a base-induced aldol condensation, preferably in the presence of potassium tert.-butylene, with simultaneous saponification of the nitrile group to the amide, to the compound of formula (VI):

(VI)

In the second stage the double bond of the compound of formula (VI) is hydrated on a palladium catalyst, without the other substituents, which are found on the benzoring, being hydrated or split off. In this way the amide of the compound of formula (VII) is obtained:

(VII)

In the third stage the amide of formula (VII) is hydrolyzed in a basic medium, the carboxylic acid of the compound of formula (VIII) being obtained.

(VIII)

In the fourth stage the compound of formula (VIII) is converted into the corresponding acid chloride by means of thionyl chloride (SOCl_2), and cyclized to the tricycle of formula (IX) by means of a Friedel-Crafts reaction in the presence of aluminum chloride.

(IX)

In the compound of formula (IV) R = hydrogen and 3-chloro-benzaldehyde is used as a compound of formula (V), thus 8-chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-one is obtained. If this compound is made to react with 1-(ethoxycarbonyl)-4-piperidone, that is a compound of formula (III), in which Z means ethoxycarbonyl, 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester (loratadine) is obtained. The production of this compound is a preferred embodiment of the present invention.

Compounds of formula (II), in which Y is oxygen, sulfur, vinyl, $\text{CH}_2\text{-O}$; -O-CH_2 ; $\text{-CH}_2\text{-}$, or -S-CH_2 , can be produced in a way known per se. The following examples explain the invention.

Example I:

4-(5,6-dihydro-11*H*-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester

10.11 g (155 mmol) of powdered zinc and 13.04 g (69 mmol) of titanium tetrachloride are heated to boiling in 65 g of absolute tetrahydrofurane (THF) under a protective gas atmosphere. As soon as the solution is colored black, it is cooled to room temperature. 5.25 g (25 mmol) of 5,6-dihydro-11*H*-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-one and 4.25g (25 mmol) of 1-(ethoxycarbonyl)-4-piperidone are to be added. The preparation is stirred over night at room

temperature and then 5 hours at 40°C. The preparation is concentrated in 60 g of ethyl acetate, dissolved in 60 g of ethyl acetate, and diluted with 100 g of a saturated aqueous solution of ethylene diamino-tetra acetic acid-tetra sodium salt-dihydrate. After the heat development dies down, the organic phase is separated, and the aqueous phase is rewashed two times with 20 g of ethyl acetate. The aqueous phase then is treated with 30% hydrogen peroxide solution, until the gray-colored low-valent titanium compounds have reacted completely to the white titanium (IV) dioxide, and discarded. The combined organic phases are dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to dry. In this case the product is separated as a semicrystalline syrup. The latter is dissolved in 40g of ethyl acetate / diisopropyl ether and heated to the reflux. After the addition of activated charcoal and hot filtration, the product precipitates out in the form of colorless crystals (in a given case after seeding). Yield: 5,9% (68%); HPLC-purity 94%, melting point 108°C-109°C.

Example 2

4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester

In accordance with Example 1, 40.0 g (160 mmol) of 8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-one and 27.4 g (160 mmol) 1-(ethoxy)-4-piperidone are brought to react with a coupling reagent consisting of 53.6 g (820 mmol) zinc and 75.9g (400 mmol) of titanium tetrachloride. After cooling and crystallization out of ethyl acetate / diisopropyl ether (in a given case after seeding), 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester is obtained in a yield of 47.2 g (75%); HPLC purity 97%; as colorless crystals, melting point 136°C - 138°C.

Example 3

4-(8-fluoro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester

In accordance with Example 1, 27.35 g (119 mmol) of 8-fluoro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-one and 20.0 g (117 mmol) 1-(ethoxy)-4-piperidone are brought to react with a coupling reagent consisting of 37.0 g (566 mmol) zinc and 50.9g (268 mmol) of titanium tetrachloride. After cooling and crystallization out of ethyl acetate / diisopropyl ether (in a given case after seeding), 4-(8-fluoro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester is obtained in a yield of 38.0 g (67%); HPLC purity 96%; as colorless crystals, melting point 119°C - 121°C.

Example 4

4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-acetyl piperidine

31.7g of zinc-copper alloy and 24.1g (156 mmol) of titanium chloride are heated to boiling in 175 g of absolute tetrahydrofuran (THF) under protective gas atmosphere. As soon as the solution is colored black, it is cooled to room temperature. 15.31g (63 mmol) 8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-one and 8.90 g (63 mmol) of 1-acetyl-1-piperidone are to be added. It is stirred for 3 hours at room temperature and then for 6 hours at 50°C. The preparation is concentrated, dissolved in 120 g of ethyl acetate, and diluted with 250

g of a saturated aqueous solution of ethylene diamino-tetra acetic acid-tetra sodium salt-dihydrate. After the heat development dies down, the organic phase is separated and the aqueous phase is rewashed two times with 30 g of ethyl acetate. The aqueous phase then is treated with 30% hydrogen peroxide solution, until the gray-colored low-valent titanium compounds have reacted completely to the white titanium (IV) dioxide, and discarded. The combined organic phases are dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to dry. After cooling and crystallization out of ethyl acetate / diisopropyl ether (in a given case after seeding), 4-(8-chloro-5,6-dihydro-1*H*-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-*b*]pyridine-11-ylidene-1)-1-acetyl-piperidine is obtained in a yield of 16.00 g (72%); HPLC purity 96%; as colorless crystals, melting point 161 °C - 162 °C. Remark : all melting points in examples 1 to 4 are uncorrected.

Patent Claims

1. A process for creating 1,4-disubstituted piperidine compounds of formula (1)

(I)

in which

- R independently of one another mean hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, or bromine, with a (C₁ - C₅) - alkyl-ether group and/or with phenyl; straight-chain or branched (C₂ - C₅) - alkenyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, or bromine, with a (C₁ - C₅) - alkyl ether group and/or phenyl; phenyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine; a hetero-aromatic, which is bonded directly or via straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkylene to the pyridine and/or the phenyl ring, and contains a nitrogen atom and/or a sulfur atom and/or 1, 2, or 3 nitrogen atoms and contains a nitrogen atom and/or a sulfur atom and/or 1, 2, or 3 nitrogen atoms and a 5- or 6-member ring system which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine, or two R substituents bonded to the same ring form an aromatic or hetero-aromatic ring, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine;
- Y means -(CH₂)_n -, in which n = 0, 1, 2, or 3; oxygen, sulfur; vinyl; CH₂-O; -O-CH₂; -CH₂-, or -S-CH₂;
- Z independently of one another mean hydrogen, -C(O)R¹; -C(O)OR¹; -O)S(O)R²; or one of the meanings of R¹;
- R¹ independently of one another mean straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, or bromine, with a (C₁ - C₅) - alkyl ether group, and/or with phenyl; straight-chain or branched (C₂ - C₅) - alkenyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, or bromine, with a (C₁ - C₅) - alkyl ether group, and/or phenyl; phenyl, which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine; a hetero-aromatic, which is bonded directly or via straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkylene to the pyridine and/or the phenyl ring, and contains a nitrogen atom and/or a sulfur atom and/or 1, 2, or 3 nitrogen atoms and contains a nitrogen atom and/or a sulfur atom and/or

1, 2, or 3 nitrogen atoms and a 5- or 6-member ring system which in a given case is substituted with fluorine, chlorine, bromine, (C₁ - C₅) - alkyl, -COOH, (C₁ - C₅) - alkyl ester, -NH₂, a mono- (C₁ - C₅) - alkyl substituted amine and/or a di-(C₁ - C₅) - alkyl substituted amine, or straight-chain or branched (C₁ - C₅) - alkyl, which is substituted by such a hetero-aromatic.

R² means one of meanings of R¹, or a bridged saturated isocyclic system, which preferably is derived from camphor sulfonic acid;
wherein a compound of formula (II)

(II)

in which the substituents R and Y have the meanings cited above, with a compound of formula (III)

(III)

in which Z has the meaning specified above, is brought to react in a single process step by means of reductive dimerization (i) in the presence of a finely dispersed metal compound of the IVth and/or Vth and/or VIth subgroup of the periodic table of elements or a low-valent oxidation stage of such a corresponding metal compound, (ii) the finely dispersed metal or the low-valent oxidation stage being produced *in situ* by means of a reducing agent, and (iii) in the presence of an inert solvent, the reducing agent being chosen from the group of alkali metals, metals of the IInd main group or IInd subgroup of the periodic table, alloys of these metals, inclusion compounds of such metals, or of higher polycyclic aromatics, and the solvent is chosen for the group of the inert ethers or the group of nitrogen-containing unsaturated hetero-aromatics or the tertiary amines.

2. The process in accordance with Patent Claim 1, wherein R independently of one another means hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, methyl, or trifluoromethyl.
3. The process in accordance with Patent Claim 1, wherein R independently of one another means hydrogen, fluorine, or chlorine.
4. The process in accordance with one of the Patent Claims 1 or 2, wherein the compound of

formula (1) has two substituents R, which are different from hydrogen, one substituent R being on the pyridine ring and one substituent R on the benzoring.

5. The process in accordance with Patent Claim 4, wherein the substituent R is fixed on the benzoring in 8-position.

6. The process in accordance with one of the Patent Claims 1 to 3, wherein the compound of formula (1) only has a single substituent R, which is different from hydrogen, this substituent R being fixed in R-position.

7. The process in accordance with one of the Patent Claims 1 to 6, wherein

Y means $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^1 means $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ -alkyl, preferably ethyl;

R^2 means $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ - alkyl, benzyl, vinyl, or dimethyl amino, preferably methyl;

Z means $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, preferably $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, and preferably $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$.

8. The process in accordance with one of the Patent Claims 1 to 7, wherein a halogen compound is used as the metal compound.

9. The process in accordance with Patent Claim 8, wherein a chloride of titanium, zirconium, vanadium, molybdenum, tungsten, and/or uranium is used as metal compound.

10. The process in accordance with Patent Claim 8, wherein titanium chloride is used as a metal compound and a low-valent stage of this compound is created *in situ* by means of a reducing agent.

11. The process in accordance with one of the Patent Claims 1 to 9, wherein zinc, lithium, sodium, potassium, magnesium, or calcium or alloys containing zinc, lithium, sodium, potassium, magnesium, and/or calcium, calcium hydride, sodium borohydride, or lithium aluminum hydride is used as reducing agent.

12. The process in accordance with one of the patent Claims 1 to 9, wherein an alloy of an alkali metal, a metal of the IInd main group, or the IInd subgroup of the periodic table with zinc, a zinc-copper alloy, or a potassium-graphite inclusion compound is the reducing agent.

13. The process in accordance with one of the patent Claims 1 to 12, wherein 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, diethylene glycol dimethyl ether, tert.-butyl-methyl ether, pyridine, or triethyl amine is used as solvent.

14. The process in accordance with one of the Patent Claims 1 to 13, wherein the compound 4-(8-fluoro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidine carboxylic acid ethyl ester is produced.

15. The compounds produced in accordance with one of the Patent Claims 1 to 14



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D 16 MAR 1998
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 06. März 1998

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentgesuche
Demandes de brevet
Domande di brevetto

U. Kohler

de 19 Propriete Intelectuala

Patentgesuch Nr. 1997 0571/97

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur Herstellung von

4-(5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-
verbindungen.

Patentbewerber:

Cilag AG

Hochstrasse 201

8205 Schaffhausen

Vertreter:

André Braun Patentanwalt VSP

Murtengasse 5

4051 Basel

Anmeldedatum: 11.03.1997

Voraussichtliche Klassen: C07D

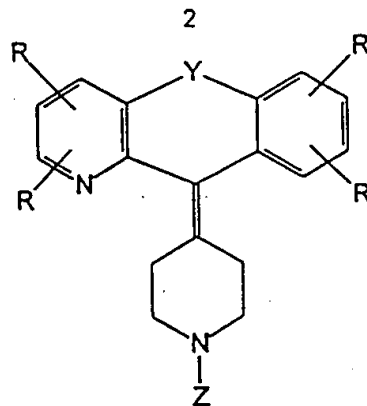
Verfahren zur Herstellung von 4-(5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-(5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen. Besondere Bedeutung hat die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester (Loratadin) als H₁-Antihistaminikum erlangt. In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beschrieben. Die bekannten Verfahren haben aber diverse Nachteile.

US 4,731,447 beschreibt ein mehrstufiges Verfahren, welches u.a. eine Grignard-Reaktion einschliesst, wobei mit einer intermediären Schutzgruppe am Piperidin-Stickstoff gearbeitet werden muss. Durch die Vielzahl der Verfahrensschritte, welche zum Teil schwierig durchzuführen sind, wird die Gesamtausbeute vermindert. Die dort beschriebene Verwendung von n-Butyllithium erfordert äusserste Vorsicht, ebenso wie die Cyclisierung in supersauren Bedingungen bei sehr tiefen Temperaturen. Das Verfahren erfordert teure Reagentien und ist auch vom Umweltschutz her problematisch. Ähnliche Nachteile weisen auch die andern bekannten Verfahren auf.

Das Verfahren gemäss der vorliegenden Erfindung hat gesamthaft nur wenige Verfahrensstufen und benötigt keine intermediäre Schutzgruppe am Piperidin-Stickstoff, wobei eine vergleichsweise hohe Ausbeute erzielt wird. Das erfindungsgemässe Verfahren weist keine für die Produktion kritischen Verfahrensschritte auf. Es werden auch keine als giftig zu kennzeichnenden Reagenzien oder Lösungsmittel eingesetzt, sondern höchstens mindergiftige oder reizende, wobei alle Reaktionen bei an sich üblichen Reaktionstemperaturen und in an sich üblichen Anlagen durchgeführt werden können. Alle im Verfahren erhaltenen Produkte fallen in kristalliner Form an. Es werden keine für die Umwelt problematischen Stoffe eingesetzt, erzeugt oder als Zwischenprodukte gebildet. Die eingesetzten Metalle Titan und Zink fallen aus der Reaktion als nicht-toxische und problemlos wiederverwertbare oder entsorgbare Titanoxide und Zink(II)tetramin-Komplexe an.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 4-(5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen der Formel (I)



(II)

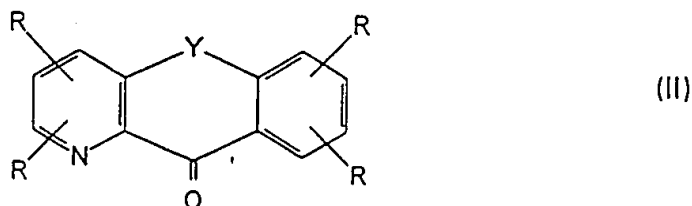
worin

- R unabhängig voneinander Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom; geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C₂-C₅)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituiert Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher direkt oder über geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl an den Pyridin- und/oder den Phenylring gebunden ist und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder zwei an denselben Ring gebundene Substituenten R einen aromatischen oder hetero-aromatischen annellierten Ring bilden, welcher gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist;
- Y -(CH)_n -, worin n = 0, 1, 2 oder 3; Sauerstoff; Schwefel; Vinyl; -CH₂-O-; -O-CH₂-; -CH₂-S- oder -S-CH₂;
- Z unabhängig voneinander Wasserstoff; -C(O)R¹; -C(O)OR¹; -(O)S(O)R²; oder eine der Bedeutungen von R¹;
- R¹ unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C₂-C₅)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl

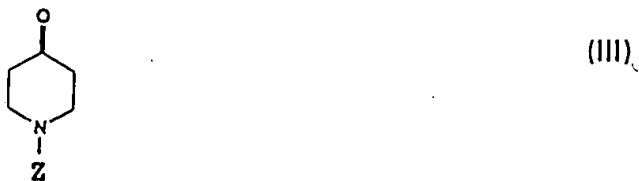
substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches durch einen solchen Heteroaromaten substituiert ist;

R² eine der Bedeutungen von R¹; oder ein überbrücktes gesättigtes isocyclisches System, welches vorzugsweise von Camphersulfonsäuren abgeleitet ist;

bedeuten, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel (II)



worin die Substituenten R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (III)



worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung (i) in Gegenwart eines fein verteilten Metalls der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer niederwertigen Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umsetzt, wobei (ii) das fein verteilte Metall oder die niederwertige Oxidationsstufe *in situ* mittels eines Reduktionsmittels und (iii) in

Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird, wobei das Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der Alkalimetalle, der Metalle der II. Hauptgruppe oder II. Nebengruppe des Periodischen Systems, Legierungen dieser Metalle, Legierungen dieser Metalle mit Zink, Zink-Kupfer-Legierungen, Einschlussverbindungen von solchen Metallen mit Kohlenstoff, vorzugsweise Kalium-Graphit Einschlussverbindungen, der Metallhydride, der Salze von Naphtalidanionen oder von höheren polycyclischen Aromaten und das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der inerten Äther, vorzugsweise 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Diäthylglykoldimethyläther, tert.-Butyl-methyläther, Formaldehydacetale oder der Gruppe der stickstoffhaltigen ungesättigten Heteroaromaten, vorzugsweise Pyridin oder tertiäre Amine, vorzugsweise Triäthylamin.

Überraschend für die erfindungsgemäße Reaktion ist die glatte Umsetzung von Amid-, Sulfonamid- und Urethan-substituierten Piperidinderivaten auch bei langen Reaktionszeiten, insbesondere da bekannt ist, dass diese funktionellen Gruppen sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen langsam zersetzen (vergl. John E. McMurry, Carbonyl-Coupling Reactions Using Low-Valent Titanium, Chem. Rev. 89, S. 1513-1524 (1989), besonders Seiten 1515ff). Für die in diesem Patent beschriebene Reaktion kann jedoch selbst bei sehr langen Reaktionszeiten (>96 Stunden) keine Zersetzung beobachtet werden. In der Literatur sind generell nur wenige erfolgreiche Kupplungsreaktionen von Carbonylverbindungen, die mit den oben bezeichneten funktionellen Gruppen substituiert sind, mit niedervalenten Titanverbindungen bekannt. Gleichfalls überraschend sind die hohen Ausbeuten bei der Verwendung von Titan-tetrachlorid (TiCl_4). In der Literatur wird dem sehr instabilen, oxidationsempfindlichen Titan-trichlorid (TiCl_3), das für eine industrielle Produktion wenig geeignet ist, der Vorrang gegeben. Vergleichbar gute zu den in diesem Patent beschriebenen Ausbeuten findet man in der Literatur vor allem beim Einsatz von Titan-trichlorid.

Als Metalle bzw. Metallverbindungen der IV., V. und VI. Nebengruppe des Periodischen Systems sind vor allem Titan, Zirkonium, Vanadium, Molybdän, Wolfram und Uran geeignet, wobei vorzugsweise deren Halogenidverbindungen, vorzugsweise die Chloride eingesetzt werden. Bevorzugt ist die Verwendung von Titan-tetrachlorid, wobei man *in situ* eine niederwertige Stufe dieser Verbindung bzw. dieser genannten Verbindungen mittels eines Reduktionsmittels erzeugt.

Als Reduktionsmittel verwendet man vorzugsweise Zink oder Alkalimetalle, vorzugsweise Zink, Lithium, Natrium oder Kalium; Metalle der II. Haupt- oder Nebengruppe des Periodischen Systems, insbesondere Magnesium oder Kalzium; Legierungen enthaltend Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium; Zink-Kupfer-Legierungen; Einschlussverbindungen von Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium mit Kohlenstoff, insbesondere Kalium-Graphit Einschlussverbindungen; Metallhydride, insbesondere Alkalimetallhydride und Erdalkalimetallhydride, vorzugsweise Kalziumhydrid, Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid; Salze von Naphtalidanionen, vorzugsweise Lithiumnaphtalid oder Natriumnaphtalid.

Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise inerte Äther, vorzugsweise 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Diäthylglykoldimethyläther (diglyme), tert.-Butylmethyläther sowie Formaldehydacetale, stickstoffhaltige ungesättigte Heteroaromaten, vorzugsweise Pyridin oder tertiäre Amine, vorzugsweise Triäthylamin. Auch Tetrahydrofuran kann eingesetzt werden.

Das Verhältnis der Verbindung der Formel (II) (in (Mol-)Äquivalenten) zur koppelnden Metallverbindung (in Äquivalenten, Oxidationsstufe +III oder +IV) beträgt in der Reaktionsführung vorzugsweise 3 : 1 bis 1 : 100, vorzugsweise 1 : 3.

Das Verhältnis des Reduktionsmittels (in Reduktions-Äquivalenten) zur koppelnden Metallverbindung (in Äquivalenten, Oxidationsstufe +III oder +IV) beträgt in der Reaktionsführung vorzugsweise 1 : 2 bis 100 : 1, vorzugsweise 2 : 1.

Die Reaktionstemperatur beträgt 0°C bis 200°C, vorzugsweise 10°C bis 100°C und insbesondere etwa 20°C bis 70°C.

In den angegebenen Formeln der Verbindungen (I) bis (IX) bedeutet R vorzugsweise und unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl, insbesondere bevorzugt bedeutet R unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor. Die Verbindung der Formel (I) weist vorzugsweise zwei Substituenten R auf, welche verschieden sind von Wasserstoff, wobei sich je ein Substituent R am Pyridinring und ein Substituent R am Benzolring befindet und letzterer Substituent vorzugsweise in 8-Stellung fixiert ist. Vorzugsweise weist die Verbindung der Formel (I) nur einen

Substituenten R auf, der sich vorzugsweise in 8-Stellung befindet und vorzugsweise Fluor oder Chlor bedeutet.

Die bevorzugte Bedeutung von Y ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Vorzugsweise bedeutet R^1 (C_1 - C_5)-Alkyl und insbesondere Äthyl.

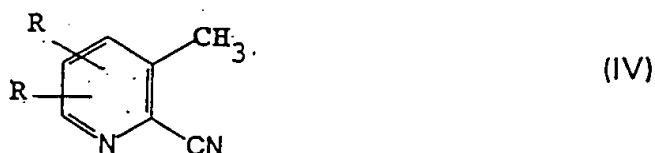
Vorzugsweise bedeutet R^2 (C_1 - C_5)-Alkyl, Benzyl, Vinyl oder Dimethylamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), insbesondere Methyl.

Bevorzugt bedeutet Z $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, vorzugsweise $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$. Meist bevorzugt bedeutet Z einen Rest der Formel $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$.

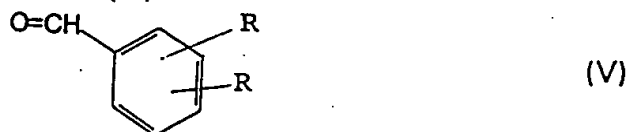
(C_1 - C_5)-Alkyl bedeutet Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder verzweigtes Pentyl, vorzugsweise Methyl, Äthyl oder Propyl, vorzugsweise Methyl oder Äthyl. (C_2 - C_5)-Alkenyl bedeutet vorzugsweise (C_2 - C_3)-Alkenyl und vorzugsweise C_2 -Alkenyl.

Bevorzugt von den Verbindungen der Formel (I) sind 8-Chlor-substituierte Verbindungen und insbesondere die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester.

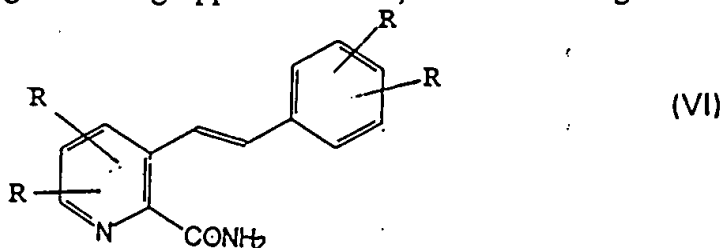
Die Herstellung der Verbindung kann in der Formel (II), worin Y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ist, in 4 Stufen erfolgen. In einer 1. Stufe wird eine cyanidsubstituierte Verbindung der Formel (IV)



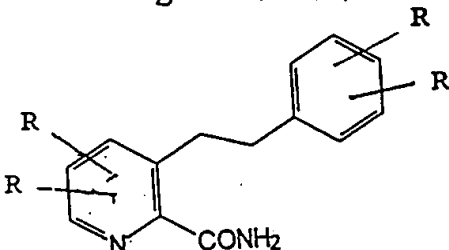
worin die Substituenten R die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Benzaldehyd-Verbindung der Formel (V)



worin R die oben angegebene Bedeutung hat, mittels einer baseninduzierten Aldolkondensation, vorzugsweise in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat, unter gleichzeitiger Verseifung der Nitrilgruppe zum Amid, zur Verbindung der Formel (VI) umgesetzt.

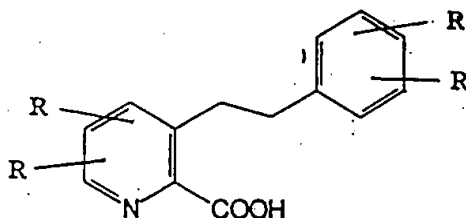


In der 2. Stufe wird die Doppelbindung der Verbindung der Formel (VI) an einem Palladiumkatalysator hydriert, ohne dass die andern Substituenten, welche sich am Benzolring befinden, hydriert oder abgespalten werden. Man erhält derart das Amid der Verbindung der Formel (VII):



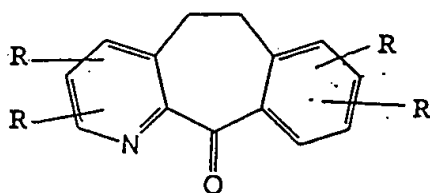
(VII).

In der 3. Stufe wird das Amid der Formel (VII) in basischem Medium hydrolysiert, wobei man die Carbonsäure der Verbindung der Formel (VIII) erhält.



(VIII).

In der 4. Stufe wird die Verbindung der Formel (VIII) mittels Thionylchlorid (SOCl_2) in das entsprechende Säurechlorid überführt und in Gegenwart von Aluminiumchlorid mittels einer Friedel-Crafts-Reaktion zum Tricyclus der Formel (IX) cyclisiert.



(IX).

Bedeutet in der Verbindung der Formel (IV) $\text{R}=\text{Wasserstoff}$ und setzt man als Verbindung der Formel (V) 3-Chloro-benzaldehyd ein, so erhält man als Verbindung der Formel (IX) 8-Chlor-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on. Setzt man diese Verbindung mit 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidin um, d.i. eine Verbindung der Formel (III), worin $\text{Z}=\text{Äthoxycarbonyl}$ bedeutet, so erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11*H*-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäureäthylester (Loratadin). Die Herstellung dieser Verbindung ist eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

Verbindungen der Formel (II), worin Y Sauerstoff, Schwefel, Vinyl -CH₂-O-, -O-CH₂- -CH₂-S- oder -S-CH₂- ist, können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1:

4-(5,6-Dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-carbonsäure-äthylester

10.11g (155 mmol) Zinkstaub und 13.04g (69 mmol) Titan-tetrachlorid werden in 65g absolutem Tetrahydrofuran (THF) unter Schutzgasatmosphäre zum Sieden erhitzt. Sobald die Lösung schwarz gefärbt ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Hinzugegeben werden 5.23g (25 mmol) 5,6-Dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-on und 4.28g (25 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon. Man rührt den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur und dann 5 Stunden bei 40 C. Der Ansatz wird eingeeengt, in 60g Äthylacetat aufgenommen und mit 100g einer gesättigten wässrigen Lösung von Äthylendiamin-Tetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Dihydrat versetzt. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 20g Äthylacetat nachgewaschen. Die wässrige Phase wird dann mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung behandelt, bis die graugefärbten niedervalenten Titanverbindungen vollständig zum weissen Titan(IV)dioxid abreagiert haben, und verworfen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Dabei scheidet sich das Produkt als semikristalliner Sirup ab. Dieser wird in 40g Äthylacetat/Diisopropyläther aufgenommen und zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Aktivkohle und heisser Filtration fällt das Produkt (gegebenenfalls nach Animpfen) in Form farbloser Kristalle aus. Ausbeute: 5.93g (68%); HPLC-Reinheit 94%; m. p. 108 C - 109 C.

Beispiel 2

4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester

Gemäss Beispiel 1 werden 40.0g (160 mmol) 8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on und 27.4g (160 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon mit einem Kopplungsreagens bestehend aus 53.6g (820 mmol) Zink und 75.9g (400 mmol) Titan-tetrachlorid umgesetzt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther (gegebenenfalls nach Animpfen) erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäureäthylester

in einer Ausbeute von 47.2 g (75%); HPLC-Reinheit 97%; als farblose Kristalle, m. p. 136 C - 138 C.

Beispiel 3

4-(8-Fluor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester

Gemäss Beispiel 1 werden 27.35g (119 mmol) 8-Fluor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on und 20.0g (117 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon mit einem Kopplungsreagens bestehend aus 37.0g (566 mmol) Zink und 50.9g (268 mmol) Titan-tetrachlorid umgesetzt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther erhält man 4-(8-Fluor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester in einer Ausbeute von 38.0g (63%); HPLC-Reinheit 96%; als farblose Kristalle; m. p. 119 C-121 C.

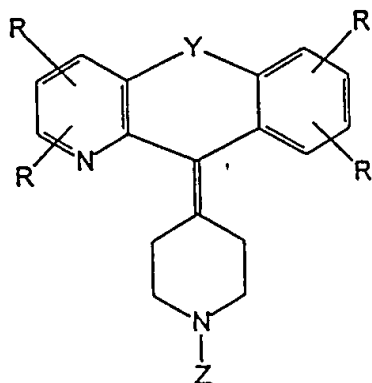
Beispiel 4

4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-acetyl-piperidin

31.7g Zink-Kupferlegierung und 24.1g (156 mmol) Titantrichlorid werden in 175g absolutem Tetrahydrofuran (THF) unter Schutzgasatmosphäre zum Sieden erhitzt. Sobald die Lösung schwarz gefärbt ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Hinzugegeben werden 15.31g (63 mmol) 8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-on und 8.90g (63 mmol) 1-Acetyl-4-piperidon. Man rührt für 3 Stunden bei Raumtemperatur und dann für 6 Stunden bei 50 C. Der Ansatz wird eingeeengt, in 120g Äthylacetat aufgenommen und mit 250g einer gesättigten wässrigen Lösung von Äthylendiamin-Tetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Dihydrat versetzt. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 30g Äthylacetat nachgewaschen. Die wässrige Phase wird mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung behandelt, bis die graugefärbten niedervalenten Titanverbindungen vollständig zum weissen Titan(IV)dioxid abreagiert haben und verworfen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther (gegebenenfalls nach Animpfen) erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-acetyl-piperidin in einer Ausbeute von 16.00g (72%); HPLC Reinheit 96%; als farblose Kristalle, m. p. 161 C -162 C. Anmerkung: Alle Schmelzpunkte in den Beispielen 1 bis 4 sind unkorrigiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-(5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen der Formel (I)



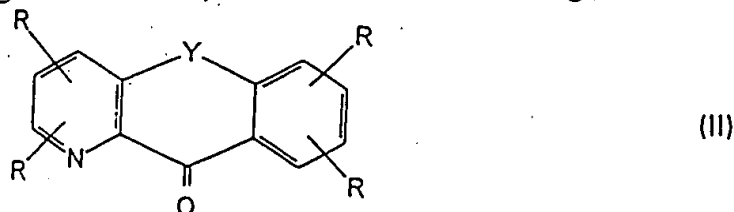
(I)

worin

- R unabhängig voneinander Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom; geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C₂-C₅)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher direkt oder über geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl an den Pyridin- und/oder den Phenylring gebunden ist und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder zwei an denselben Ring gebundene Substituenten R einen aromatischen oder hetero-aromatischen annellierten Ring bilden, welcher gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist;

- Y $-(CH)_n-$, worin $n = 0, 1, 2$ oder 3 ; Sauerstoff; Schwefel; Vinyl; $-CH_2-O-$; $-O-CH_2-$; $-CH_2-S-$ oder $-S-CH_2-$;
- Z unabhängig voneinander Wasserstoff; $-C(O)R^1$; $-C(O)OR^1$; $-(O)S(O)R^2$;
oder eine der Bedeutungen von R^1 ;
- R^1 unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_5) -Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C_1-C_5) -Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C_2-C_5) -Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C_1-C_5) -Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_5) -Alkyl, $-COOH$, (C_1-C_5) -Alkyl-Ester, $-NH_2$, einem mono- (C_1-C_5) -Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di- (C_1-C_5) -Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_5) -Alkyl, $-COOH$, (C_1-C_5) -Alkyl-Ester, $-NH_2$, einem mono- (C_1-C_5) -Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di- (C_1-C_5) -Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_5) -Alkyl, welches durch einen solchen Heteroaromaten substituiert ist;
- R^2 eine der Bedeutungen von R^1 ; oder ein überbrücktes gesättigtes isocyclisches System, welches vorzugsweise von Camphersulfonsäuren abgeleitet ist;

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



worin die Substituenten R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (III)



worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung (i) in Gegenwart eines fein verteilten Metalls

der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer niederwertigen Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umgesetzt, wobei (ii) das fein verteilte Metall oder die niederwertige Oxidationsstufe *in situ* mittels eines Reduktionsmittels und (iii) in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird, wobei das Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der Alkalimetalle, der Metalle der II. Hauptgruppe oder II. Nebengruppe des Periodischen Systems, Legierungen dieser Metalle, Legierungen dieser Metalle mit Zink, Zink-Kupfer-Legierungen, Einschlussverbindungen von solchen Metallen mit Kohlenstoff, vorzugsweise Kalium-Graphit Einschlussverbindungen, der Metallhydride, der Salze von Naphtalidanionen oder von höheren polycyclischen Aromaten und das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der inerten Äther, vorzugsweise 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Diäthylglykoldimethyläther, tert.-Butyl-methyläther, Formaldehydacetale oder der Gruppe der stickstoffhaltigen ungesättigten Heteroaromaten, vorzugsweise Pyridin oder tertiäre Amine, vorzugsweise Triäthylamin.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl, vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet.

3. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) zwei Substituenten R aufweist, welche von Wasserstoff verschieden sind, wobei sich je ein Substituent R am Pyridinring und ein Substituent R am Benzolring befindet und Letzterer vorzugsweise in 8-Stellung fixiert ist.

4. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) nur einen einzigen Substituenten R aufweist, welcher von Wasserstoff verschieden ist, wobei dieser Substituent R in 8-Stellung fixiert ist.

5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

Y -CH₂-CH₂-;

R¹ (C₁-C₅)-Alkyl, vorzugsweise Äthyl;

R² (C₁-C₅)-Alkyl, Benzyl, Vinyl oder Dimethylamino, vorzugsweise

Methyl;

Z $-C(O)R^1$; $-C(O)OR^1$, vorzugsweise $-C(O)OR^1$ und vorzugsweise $-C(O)O-C_2H_5$.

bedeuten.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Metallverbindung eine Halogenidverbindung, vorzugsweise ein Chlorid, von Titan, Zirkonium, Vanadium, Molybdän, Wolfram und/oder Uran einsetzt, vorzugsweise Titantrichlorid und *in situ* eine niederwertige Stufe dieser Verbindung mittels eines Reduktionsmittels erzeugt.

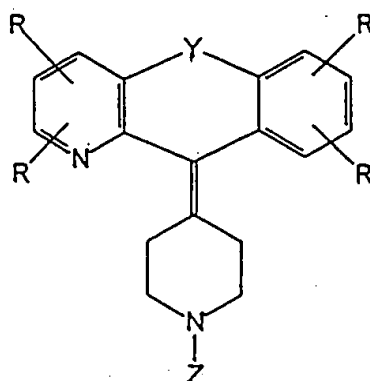
7. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium oder Kalzium oder Legierungen enthaltend Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium, Kalziumhydrid, Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid verwendet.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester herstellt.

9. Die nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 hergestellten Verbindungen.

Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierten 4-(5,6-dihydro-11*H*-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen der Formel (I)



(I)

worin $Y = -(CH)_n -$, worin $n = 0, 1, 2$ oder 3 ; Sauerstoff; Schwefel; Vinyl; $-CH_2-O-$; $-O-CH_2-$; $-CH_2-S-$ oder $-S-CH_2-$; und R , und Z an sich bekannte Substituenten bedeuten. Verbindungen worin $Z = -CH_2-CH_2-$ bedeutet, stellt man beispielsweise her, indem man die entsprechend substituierte 5,6-Dihydro-11*H*-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-*b*]pyridin-11-on-Verbindung mit der entsprechend 1-substituierten 4-Piperidon in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung in Gegenwart eines fein verteilten Metalls der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer niederwertigen Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umsetzt, wobei das fein verteilte Metall oder die niederwertige Oxidationsstufe *in situ* mittels eines Reduktionsmittels und in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird.